Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
(Direktor: Prof. Dr. med., Dr. sc. hc., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. H. Frhr. von Kress),

der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg
(Direktor: Prof. Dr. L. Heilmeyer)

und

dem Institut für Medizinische Statistik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. K. Freudenberg)

ZUR LEBENSERWARTUNG UNBEHANDELTER UND BEHANDELTER PLASMOCYTOMKRANKER

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Cosima Ramsbott

aus Blankenfelde / Teltow

1966

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
(Direktor: Prof. Dr. med., Dr. sc. hc., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. H. Frhr. von Kress),

der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg
(Direktor: Prof. Dr. L. Heilmeyer)

und

dem Institut für Medizinische Statistik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. K. Freudenberg)

ZUR LEBENSERWARTUNG UNBEHANDELTER UND BEHANDELTER PLASMOCYTOMKRANKER

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Cosima Ramsbott

aus Blankenfelde / Teltow

Dekan : Prof. Dr. med. Wilhelm Maßhoff
Referent : Prof. Dr. med. Heinrich Gerhartz
Korreferent : Prof. Dr. med. Herbert Herxheimer

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

-

Promoviert am : 21. IV. 1966

-

Inhaltsübersicht :

		Seite
A.)	Problemstellung	1
B.)	Methode	4
C.)	Ergebnisse :	12
	1.) Alters- und Geschlechtsverteilung	12
	2.) Prähämoblastische Phase	14
	3.) Überlebenszeit und Krankheitsdauer	19
D.)	Zusammenfassung	27

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535704_0066

PROBLEMSTELLUNG

Die Behandlung von Patienten mit dem Krankheitsbild des Plasmocytoms galt bisher als wenig aussichtsreich. Gegenüber ionisierenden Strahlen verhalten sich Plasmocytomherde verhältnismäßig resistent (28). Der Versuch einer Chemotherapie mit Diamidinen wie Pentamidin und Stilbamidin brachte keine überzeugenden Ergebnisse (22). Die isolierte Anwendung der Corticosteroide erreichte zwar über eine vorübergehende Minderung des Skelettschmerzes hinaus auch eine gewisse Reduzierung der Paraproteine im Serum und Urin, sowie eine Stimulierung der Erythropoese und Granulopoese, jedoch keine Beeinflussung der neoplastischen Plasmazellproliferation im Knochenmark (13, 16, 30). Wesentliche klinische Erfolge ergaben sich erst in den letzten Jahren durch die kombinierte Anwendung von Cytostatica vom verzögerten Wirkungstyp mit Corticosteroiden (1, 16, 22, 36, 37, 38). Die Prüfung zahlreicher Cytostatica bei Plasmocytomkranken hat eine verbesserte klinische Wirksamkeit für Urethan (7,27), L-p-(Di-2-chloroethylamino)phenylalaline (Melphalan = Alkeran^{R}) (5, 8, 9, 35, 45) und DL-p-(Di-2-chloroethylamino)phenylalaline (Sarkolysin) (4) ergeben und eine besonders günstige Wirkung des N-Lost-Phosphamidesters (Endoxan^{R}) (2, 14, 15, 16, 18, 22, 23,24, 25, 26, 27, 29, 38, 46, 47). Ähnlich günstige Ergebnisse zeigten sich bei Plasmocytommäusen, wenn ihnen vom 8. Tag nach der Tumorinokulation (PC-5 subcutan) Cyclophosphamid (Endoxan^{R}) intraperitoneal verabfolgt wurde (10, 25).

Der klinische Erfolg der kombinierten Chemotherapie bei Plasmocytomkranken erfordert eine über Monate durchgeführte Dauertherapie, wobei nach 2 - 3 Monaten ein Nachlassen der meist heftigen Skelettschmerzen, nach 5 Monaten eine Normalisierung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, nach 7 Monaten eine wesentliche Besserung der Serum-Elektrophorese und nach durchschnittlich 8 Monaten eine deutliche

Rückbildung der Plasmazellhyperplasie im Knochenmark erreicht werden kann (14). Es zeigt sich auf Grund der bisherigen Ergebnisse, daß Plasmocytome mit stärkerer Proteinämie besser ansprechen als mehr tumoröse Formen (14); etwa 70% aller Plasmocytomkranker lassen sich chemotherapeutisch erreichen, etwa 40% deutlich beeinflussen (25). Über ein größeres Beobachtungsgut von 165 cytostatisch behandelten Plasmocytompatienten hat KORST berichtet (27). Bei einer Anfangsdosis von 2 mg Cyclophosphamid / kg / die oral, bzw. einer mittleren Dauerdosierung von 1,4 mg / kg / die war eine subjektive Besserung in 23% der Fälle erreichbar; darüberhinaus besserte sich das periphere Blut in 35%, die verschiedenen Laborbefunde in 20% ; in 18% war eine Rückbildung der Knochenmarksinfiltrationen zu erzielen. Toxische Nebenwirkungen traten dabei in 6,5% auf, aber nur bei einem Patienten kam es zu einer flüchtigen Thrombopenie. In 3,5% wurde Haarausfall beobachtet. Bei 9,4% kam es zu einer hämorrhagischen Cystitis, die aber nur in 3% zum Absetzen des Cyclophosphamids Endoxan zwang.
Neben der Beeinflussung der subjektiven und der objektiven Symptomatik kann als wesentlicher Erfolg der Chemotherapie eine Verlängerung der Lebenserwartung und eine Besserung der Leistungsfähigkeit erwartet werden. Ähnlich günstige Ergebnisse sind auch bei den mit einer Paraproteinämie einhergehenden lymphoiden Retikulosen und dem den Retikulosen zuzuordnenden WALDENSTRÖMschen Symptomenkomplex beschrieben worden (1, 22) .
Aus unserer Klinik hat für die Zeit von 1950 bis 1961 bereits PRAETORIUS über die Lebenserwartung und Leistungsfähigkeit von 27 cytostatisch behandelten Patienten berichtet (38). Sichere Aussagen über die Lebenserwartung waren angesichts der geringen Fallzahl der behandelten Patienten kaum möglich, da 12 Patienten zum Stichtag noch unter der Beobachtung standen; auch fehlte eine geeignete Vergleichsgruppe unbehandelter Fälle. Die Literatur bot uns dazu nur wenig Beispiele (11, 19, 30, 34,39,44).
Ziel der jetzigen Untersuchung war es daher, an einem

größeren Patientengut den Ablauf der Plasmocytomer - krankung zu erfassen, um einen Vergleich zwischen behandelten und unbehandelten Patienten zu ermöglichen.

METHODE

Unseren Untersuchungen zugrunde liegen die Krankheitsverläufe bei 205 an Plasmocytom erkrankten Patienten. Das von uns statistisch ausgewertete Patientengut setzt sich aus den Patienten der beiden medizinischen Universitätskliniken Berlin und der medizinischen Universitätsklinik Freiburg, sowie den Patienten verschiedener Berliner Krankenhäuser zusammen (Tab. I) .

Um den Erfolg der Behandlungsart hinsichtlich der ferneren Lebenserwartung (Überlebenszeit) mit den unbehandelten Patienten vergleichen zu können, war es notwendig, zwischen unbehandelten und behandelten Patienten zu unterscheiden. Zur Gruppe der Unbehandelten zählten wir auch Patienten, die symptomatisch, aber nicht cytostatisch, oder durch Röntgenstrahlen behandelt wurden, da diese Therapieform auf die Lebenserwartung keinen Einfluß hat. Ebenfalls haben wir als unbehandelt die Patienten bewertet, die mit verschiedenen Cytostatica oder ionisierenden Strahlen nur kurzfristig anbehandelt wurden, nämlich kürzer als 4 Wochen.

Nachdem sich auf Grund der eigenen wie anderer Erfahrungen gezeigt hatte, daß die Chemotherapie Erfolge erst nach mehrmonatiger Dauerbehandlung zu bringen vermag (14, 16, 18, 25, 26), unterteilten wir die Gruppe der behandelten Patienten einerseits in eine Gruppe, die mindestens 3 Monate mit einer Minimaldosis von 9 g Endoxan, zumeist in Kombination mit Corticosteroiden, und in eine solche Gruppe, die mindestens 4 Wochen, aber kürzer als 3 Monate einer Chemotherapie, bzw. ionisierenden Strahlen ausgesetzt worden war. Bei all jenen Patienten, bei denen zur Behandlung Röntgenstrahlen oder andere Cytostatica als N-Lost-Phosphamidester verwandt wurden, ist die Behandlung nie länger als 3 Monate durchgeführt worden, so daß eine weitere Unterteilung der Gruppen unnötig wurde.

Tab. I : Zusammensetzung des Patientengutes

	Anzahl der Fälle	Unbehandelte	unterschwell. Behand.	ausreich. Behandelte	Verstorbene
I.Med.Univ-Klin. Berlin	63	24	12	27	50
Med.Univ.-Klin. Freiburg	48	21	24	3	43
Robert-Koch-Krhs.	18	12	6	-	16
Städt.Krhs.Neukölln	18	16	2	-	17
Virchow-Krhs.	15	12	2	1	12
Wenckebach-Krhs.	13	13	-	-	13
Augusta-Viktoria-Krhs.	10	5	5	-	8
Städt.Krhs.am Kreuzberg	9	9	-	-	9
II.Med.Univ.-Klin. Berlin	8	6	2	-	4
Behring-Krhs.	3	3	-	-	2

Tab. II : Gruppeneinteilung

Gruppe I	:	Unbehandelte Patienten
Gruppe II	:	Unterschwellig behandelte Patienten
Gruppe III	:	Ausreichend behandelte Patienten

Bei unserem Kollektiv von 205 Patienten erfaßten wir Alter, Geschlecht, den Todes- bzw. den Stichtag, den subjektiven Beginn, den Zeitpunkt der Diagnosenstellung und des Therapiebeginns sowie die Art und Dauer der Therapie. Wir versuchten weiterhin, das Datum des objektiven Beginns zu ermitteln und stellten Nachforschungen über die Vorgeschichte des Patienten nach den unten aufgeführten Gesichtspunkten an.

Den Zeitraum vom Beginn der Diagnosenstellung bis zum Todes- bzw. Stichtag bezeichneten wir als Überlebenszeit. Bei der bisherigen statistischen Darstellung der Überlebenszeit wurde vorausgesetzt, daß Überlebenszeit und Krankheitsdauer beim Plasmocytom sowie anderen unheilbaren Krankheiten logarithmisch normal verteilt sind (34) . OBRECHT konnte bereits feststellen, daß für die Krankheitsdauer dieses nicht zutrifft (33). Auf Grund unserer eigenen statistischen Erfassung konnten wir die Normalverteilung der Logarithmen auch für die Überlebenszeit nicht bestätigen. Zudem ist das so bestimmte arithmetische wie geometrische Mittel nicht als repräsentativ zu bezeichnen, da einmal die bei abgeschlossener Beobachtung noch lebenden Patienten bei der Bestimmung der Überlebenszeit an Hand von Logarithmen gesondert betrachtet werden müssen, also für die Berechnung der Überlebenszeit verloren gehen. Gerade bei diesen noch lebenden Patienten ist eine höhere fernere Lebenserwartung zu vermuten. Daß trotzdem sehr ähnliche Ergebnisse erzielt wurden, mag an der geringen Fallzahl noch lebender Patienten liegen. Zum zweiten erschien uns jene bisher verwendete Methode unzulänglich, da das logarithmische Netz zu klein ist, um daraus genau

beurteilen zu können, wieviel die Abweichung ausmacht.

KORST und Mitarbeiter (27) berechneten die fernere Lebenserwartung bei 207 mit Cyclophosphamiden (Endoxan^{R}) behandelten Plasmocytomkranken vom Zeitpunkt der Diagnosenstellung und des Therapiebeginns an mit Hilfe der abgekürzten "life table method" (32). Es wurden hier Lebende und Tote gleichermaßen berücksichtigt. 20% der Patienten starben, schieden lebend aus, oder es wurde bei ihnen die Therapie nicht über den geforderten Zeitraum von 60 Tagen durchgeführt. 165 Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten mit Endoxan behandelt. KORST weist aber selbst darauf hin, daß Erfolge erst eine mehrmonatige Dauertherapie zu bringen vermag und schlägt eine Mindestbehandlungsdauer von 3 Monaten vor.

Wir bedienten uns der Methode der " indirekten Sterbetafel ", wobei wir die fernere Lebenserwartung (= Überlebenszeit) für die einzelnen Gruppen getrennt bestimmten. Wir konnten auf diese Weise gestorbene und zum Zeitpunkt des Stichtages noch lebende Patienten gleichermaßen verwenden. Als Stichtag wählten wir den 1.1. 1965 für die I. Medizinische Klinik Berlin (63 Fälle) sowie den 1. 1. 1964 für die übrigen Krankenanstalten (142 Fälle). Die noch lebenden Patienten wurden bis zum Datum ihres Ausscheidens mitgeführt, ähnlich den Auswanderern in der Bevölkerungsstatistik.

Gruppenweise bestimmten wir für jeden Monat getrennt die Sterbewahrscheinlichkeit q_x :

$$q_x = \frac{\text{Zahl der Gestorbenen}}{\text{korrigierten Anfangsbestand}}$$

(korrigierter Anfangsbestand gleich Zahl der lebenden minus der Hälfte der lebend ausgeschiedenen Patienten). Mit diesem Wert q_x können wir die weiteren Größen der Sterbetafeln errechnen, und zwar derart, daß wir l_x bestimmen. l_x beinhaltet die Anzahl der Patienten, die die einzelnen Monate erleben, und zwar bezogen auf eine

willkürliche Ausgangszahl, als die 1000 gewählt wurde. Es schließt sich an die Berechnung der ferneren Lebenserwartung $\mathring{e}_x$. Aus den auf diese Weise errechneten Sterbetafeln ergab sich, daß, ähnlich wie auch bei anderen Hämoblastosen (38), der Verlauf der l_x einer geometrischen Reihe sehr ähnlich ist. Die Abweichungen von diesem Verlauf können durchaus zufällig sein. Unter dieser Voraussetzung erscheint es sinngemäß, die l_x tatsächlich als eine solche geometrische Reihe zu behandeln.

Bezeichnet man in der üblichen Weise die Überlebenswahrscheinlichkeit für einen bestimmten Zeitabschnitt (hier für einen Monat) $1 - q_x$ mit p_x, wobei im vorliegenden Falle p für alle x konstant bleibt, so daß der Index x weggelassen werden kann, dann wird also, wenn man mit dem Ausgangsbestand gleich 1 beginnt, für jede von dort aus verflossene Zeit x $l_x = p^x$. Daraus folgt :

$$\mathring{e}_o = \int_o^\infty p^x \, d_x = \Big/ \frac{p^x}{\ln p} = \frac{1}{-\ln p}$$

(ln bedeutet den natürlichen Logarithmus).

Während die fernere Lebenserwartung das arithmetische Mittel aus den ferneren Lebensdauern aller von dem gewählten Nullpunkt an Sterbenden bedeutet, ist der Medianwert der Lebensdauern (auch wahrscheinliche fernere Lebensdauer genannt) derjenige Zeitraum, bis zu dessen Ende gerade die Hälfte des Ausgangsbestandes gestorben ist. Verlaufen die l_x in einer Exponentialfunktion, dann ergibt sich daraus die mediane fernere Lebensdauer x_M als

$$x_M = \frac{\ln 2}{-\ln p}$$

Die beiden Werte sind infolgedessen durch folgende Beziehungen miteinander verbunden :

$$\frac{x_M}{\mathring{e}_x} = \ln 2 = 0{,}693....$$

Bei der Gruppe der Behandelten liegt zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosenstellung und dem Therapiebeginn ein durchschnittlicher Zeitraum von 3 Monaten, bei der Gruppe der unterschwellig behandelten Patienten beträgt die Zeit von der Diagnosenstellung bis zum Therapiebeginn nicht ganz 1 Monat. Bei der Gruppe der Unbehandelten und der Gesamtfallzahl war kein Therapiebeginn zu definieren. Bei der Gruppe der Unbehandelten und der unterschwellig Behandelten sowie der Gesamtfallzahl der Patienten nahmen wir den Zeitpunkt der Diagnosenstellung als Nullpunkt an, in den Sterbetafeln als Ausgangspunkt vermerkt. Deshalb konnten wir 6 Patienten, bei denen erst die Obduktion die Diagnose Plasmocytom ergeben hatte, nicht mitverwerten.

Da es uns einerseits logisch erschien, Sterbetafeln der ausreichend behandelten Patienten ab Therapiebeginn anfangen zu lassen, wir andererseits zum Vergleich einen einheitlichen Ausgangspunkt benötigten, addieren sich bei den behandelten Patienten 3 Monate zu der ab Therapiebeginn errechneten ferneren Lebenserwartung, jene 3 Monate nämlich, die von Diagnosenstellung bis Therapiebeginn bei dieser Gruppe verstrichen waren.

Um diesen unterschiedlichen Beobachtungsbeginn graphisch darzustellen und um vor allen Dingen den Fehler kleiner werden zu lassen, - ein Auslesekollektiv, das ein halbes Jahr brauchte, ehe es die Voraussetzungen erfüllt hat, eine Gruppe cytostatisch ausreichend behandelter Patienten darzustellen, abrupt ein halbes Jahr nach Diagnosenstellung zur Diskussion zu stellen, - nahmen wir für alle Gruppen einen Therapiebeginn 2 Monate nach Diagnosenstellung an. Von diesem geschätzten Ausgangspunkt an nehmen die ausgeglichenen Reihen der l_x - Sterbetafel gruppenweise unterschiedliche Werte an, die nun angeben, wieviele Patienten in dem jeweiligen Monat noch leben. 2 Monate nach Diagnosenstellung leben noch 72,6% der Patienten. Für die ersten beiden Monate weisen also unsere 205 Patienten eine gemeinsame Absterbe-

ordnung auf (Abb.3) .

Bei der Gruppe der Unbehandelten ist das Moment der Auslese zu berücksichtigen. Es handelt sich hier in einem bestimmten Anteil um moribunde Patienten. Die l_x zeigen während der ersten 6 Monate einen sehr steilen Abfall. In der kurzen Zeit von 3 Monaten ist die Hälfte der Patienten verstorben; nach einem halben Jahr lebt nur noch ein Viertel der in Beobachtung genommenen. Deswegen weicht der Verlauf während der ersten 3 Monate und ebenso noch in den folgenden Monaten bei dieser Gruppe ziemlich stark von dem ab, den die Ausgleichung als Exponentialfunktion liefert. Für die unterschwellig behandelten Patienten ist zu beachten, daß diese mindestens 4 Wochen lang behandelt sein müssen. Unsere Tafel beginnt hier erst 1 Monat nach dem eigentlichen Beobachtungsbeginn (= Diagnosenstellung). Im vorhergegangenen Monat kann definitionsgemäß kein Patient ausgeschieden sein.

Um zu einer möglichst genauen Auswertung zu gelangen, gehören in die Gruppe der cytostatisch ausreichend behandelten Patienten auch all jene Patienten hinein,bei denen eine cytostatische Therapie wohl begonnen wurde, die Patienten aber innerhalb der ersten 3 Monate verstarben. In unserem Patientengut von 205 Fällen fanden sich keine solchen Patienten, so daß also aus der Gruppe der ausreichend behandelten Patienten während der ersten 3 Monate vom Therapiebeginn an kein Patient ausscheidet. Es hat hier eine starke Auslese stattgefunden. Moribunde oder Patienten in einem sehr schlechten Allgemeinzustand wurden offensichtlich erst gar nicht mehr einer cytostatischen Behandlung unterzogen. Dies ist ein beachtlicher, aber unvermeidlicher Fehler in unseren Berechnungen. Die fernere Lebenserwartung der ausreichend behandelten Patienten wird infolge dieser starken Auslesewirkung günstiger ausfallen.

Bei den unterschwellig behandelten Patienten wurde die Behandlung mit Cytostatica nie volle 3 Monate durchgeführt. Die Behandlung wurde auch lange vor dem Tode

aus den verschiedensten Gründen abgebrochen, so daß wir es unterließen, sie während dieser kurzen Beobachtungszeit in die Gruppe der ausreichend behandelten Patienten herüberzunehmen.

In der Sterbetafel der gesamten Fallzahl wurden unsere 31 cytostatisch ausreichend behandelten Patienten 5 Monate lang unverändert mitgeführt. Sie wirken sich also erst nach 5 Monaten aus. In der Gesamtsterbetafel konnten wir die Ausgleichung nicht mehr an Hand der Exponentialfunktion vornehmen, da die Reihe der l_x sich nicht mehr um einen konstanten Wert vermindert. Hier nahmen wir die mechanische Ausgleichung nach ALTENBURGER vor :

Durchlebte Jahre (Behandelte)

In den ersten 36 Monaten :

$$\frac{l_0}{2} + l_1 + l_2 + \ldots\ldots + l_{35} + \frac{l_{36}}{2} = 10\,917$$

von 36 Monaten an :

$$l_{36} \times \mathring{e}_{Beh.} = \underline{5\,517}$$

$$\underline{16{,}434 \text{ Mon.}}$$

ERGEBNISSE

1.) Alters- und Geschlechtsverteilung

Erkrankungen an einem Plasmocytom treten ganz überwiegend im höheren Lebensalter auf, wobei der Gipfel bei den Männern zwischen dem 60. und 65. , bei den Frauen zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr liegt (41). KORST (27) gibt bei den männlichen Patienten ein durchschnittliches Alter von 59, bei den weiblichen von 60 Jahren an. Die Aufschlüsselung unseres Patientengutes in Altersstufen von jeweils 5 Jahren zeigt eine stärkere Häufung zwischen 55 und 70 für die Männer, bei den Frauen zwischen 55 und 75 Jahren. Beide Geschlechter sind am häufigsten im Alter von 60 bis 65 Jahren von dieser Erkrankung betroffen (Tab. III, Abb. 1). Die Gefährdung jedoch, die sich als Quotient aus der Zahl der Erkrankten und der Lebenden gleichen Alters und Geschlechts ergibt, nimmt bis in ein weit höheres Alter hinauf zu. Hinzu kommt noch, daß im höheren Alter Erkrankungen nicht selten gar nicht erkannt werden. Etwa 90% der Patienten sind bei der Diagnosenstellung über 50 Jahre alt. Diese Ergebnisse stimmen gut mit anderen Angaben überein (11) .

Bei Patienten unter 45 Jahren sind Plasmocytomerkrankungen selten. In unserem Patientengut sind es 3,5% (= 7 Patienten). Diese kleine Gruppe umfaßt ausschließlich männliche Patienten. Eine höhere Patientenzahl (14%) gibt OBRECHT an (33), während STOBBE (41) bei einem Patientengut von 715 Patienten 4,3% Plasmocytomkranker ermittelte, die jünger als 45 Jahre waren. In jugendlichem Alter sind Plasmocytome außerordentlich selten. Der jüngste unserer Patienten war 18 Jahre alt. Bei Männern sind Plasmocytome häufiger als bei Frauen (11, 27, 33, 41). In unserem Patientengut standen 57% Männer 43% Frauen gegenüber, und dies trotz starken Überwiegens der weiblichen Bevölkerung in den höheren Lebensaltern gerade in Berlin.

Altersverteilung der Plasmocytompatienten

Alter (Jahre)	unbehandelt ♂	unbehandelt ♀	unterschwellig behandelt ♂	unterschwellig behandelt ♀	ausreichend behandelt ♂	ausreichend behandelt ♀	insgesamt	davon ♂	davon ♀
- 39	-	-	3	-	1	-	4	4	-
40 - 44	3	-	-	-	-	-	3	3	-
45 - 49	4	5	2	2	1	-	14	7	7
50 - 54	6	2	5	1	4	-	18	15	3
55 - 59	10	8	6	7	4	2	37	20	17
60 - 64	11	11	6	2	7	5	42	24	18
65 - 69	11	10	7	3	3	1	35	21	14
70 - 74	8	11	2	3	1	1	26	11	15
75 - 79	6	8	3	1	1	-	19	10	9
80 - 84	-	5	-	-	-	-	5	-	5
85 - 89	-	1	-	-	-	-	1	-	1
90 - 94	1	-	-	-	-	-	1	1	-
							205	116	89

Tab. III

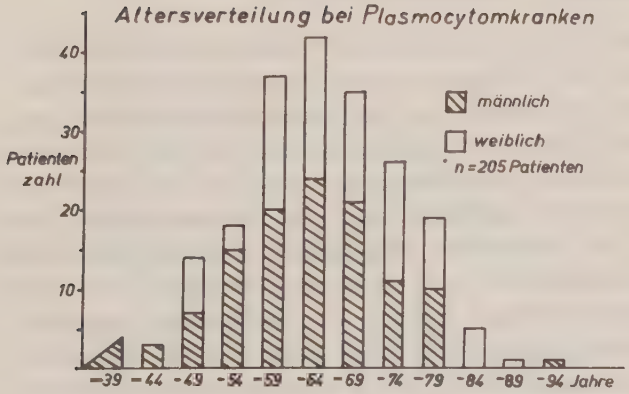

Abb. 1

2.) Prähämoblastische Phase

Als Anamnesendauer bezeichnen wir den Zeitraum von den ersten subjektiven Beschwerden des Patienten, soweit sie in Zusammenhang mit der Plasmocytomerkrankung gebracht werden konnten, bis zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung. Sie betrug für die Gesamtzahl der Patienten durchschnittlich 9,4 Monate, für die Gruppe der unbehandelten Patienten im Mittel 8,8, für die Gruppe der unterschwellig behandelten Patienten 11,3 und für die Gruppe der ausreichend behandelten Patienten 8,2 Monate (Tab. IV) . Diese Werte entsprechen im wesentlichen den Angaben von OSGOOD (10 Monate) und OBRECHT (12,5).
Die Anamnesendauer schwankt bei den einzelnen Fällen entsprechend der Krankheitssymptomatik und der subjektiven Empfindung nicht unwesentlich. 3 Patienten hatten vor der Diagnosenstellung keine subjektiven Beschwerden.

Abb. 2 gibt eine Übersicht über die Anamnesendauer bei den verschiedenen Krankengruppen. Nur 15% der Patienten weisen eine längere Anamnesendauer zwischen 1 - 2 Jahren und nur 12% von über 2 Jahren auf. Im Verlauf des letzten Jahres vor Diagnosenstellung nimmt die Krankheitssymptomatik kontinuierlich zu.

Es interessierte uns ferner die Frage, ob und wie lange bereits vor dem Beginn der subjektiven Beobachtung ein objektiver Befund in Form einer hohen Senkung, einer auffälligen Elektrophorese, einer Anämie oder einer Gewichtsabnahme nachweisbar war (12, 17). Es handelt sich hierbei meist um zufällig erhobene Befunde,so daß Aussagen über die prozentuale Häufigkeit nicht möglich sind. Immerhin konnten wir bei 20,5% unserer Fälle objektive Befunde feststellen, die auf die beginnende Plasmocytomerkrankung hinwiesen. Davon entfielen 36% auf eine Gruppe, bei der erste objektive Befunde vor dem subjektiven Beginn festgestellt werden konnten, und zwar im Durchschnitt 30 Monate zuvor ; in 40% der Fälle ent -

sprach der objektive Beginn dem subjektiven. Bei 24% dieser Fälle kam es erst nach dem subjektiven Beginn zur Erhebung eines objektiven Befundes.

Bei 61 Patienten (= 30%) ergaben sich aus der Vorgeschichte schwerere Erkrankungen, denen eventuell eine disponierende Funktion bei der Entwicklung des Plasmocytoms beigemessen werden könnte. Genaue statistische Erhebungen sind jedoch nicht möglich, da sie ein vergleichbares Kollektiv der Gesamtbevölkerung erfordern würden. Auffallend häufig befanden sich jedoch schwere Unfälle oder Frakturen darunter (bei 48% dieser Fälle), bei 25% auch schwere bakterielle Infekte, am häufigsten als Tuberkulose, bei 8% eine rheumatische Polyarthritis. Röntgenbestrahlungsserien waren hingegen nur bei 3 Patienten erfolgt. Diese Erkrankungen lagen durchschnittlich 11,3 Jahre vor dem Zeitpunkt der Diagnosenstellung.

Anamnesen-dauer (Monate)	unbe-handelt	unter-schwellig behandelt	aus-reichend behandelt	insgesamt
0 - 3	38	12	10	60
3 - 6	28	12	8	48
6 - 9	20	7	3	30
9-12	6	4	3	13
12-24	16	9	5	30
>24	13	9	2	24
	121	53	31	205
durchschnitt-liche Anam-nesendauer (Mon.)	8,8	11,3	8,2	9,4

Tab. IV : Beziehung zwischen der Anamnesendauer (in Monaten) und der absoluten Fallzahl bei Plasmocytomkranken.

Anamnesen-dauer (Monate)	unbe-handelt	unter-schwellig behandelt	aus-reichend behandelt	insgesamt
0 - 3	31	23	32	29
3 - 6	23	23	26	24
6 - 9	17	13	10	15
9-12	5	8	10	6
12-24	13	17	16	15
>24	11	17	6	12

Tab. V : Die Anamnesendauer in % der Fälle bei Plasmocytomkranken.

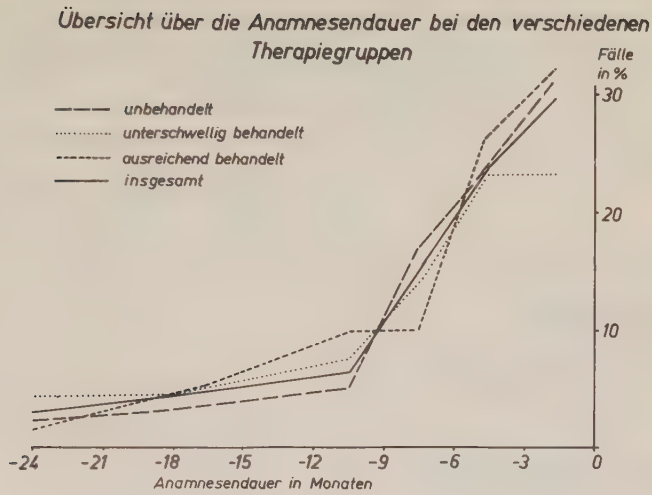
Übersicht über die Anamnesendauer bei den verschiedenen Therapiegruppen
Fälle in %
30
20
10
unbehandelt
unterschwellig behandelt
ausreichend behandelt
insgesamt
-24
-21
-18
-15
-12
-9
-6
-3
0
Anamnesendauer in Monaten

Abb. 2

Tab. VI : Übersicht über die wichtigsten schweren Erkrankungen in der Vorgeschichte von 61 Plasmocytomkranken (= 30%) und den Zeitraum ihres Auftretens vor der Diagnosenstellung (in Jahren) :

	Anzahl der Patienten	Gesamtzahl	Jahre vor Diagnose	zusammen
1. Verletzungen:				
a) Schußverletzungen	6		19,4	
b) schwere Unfälle	13		12,9	
c) Frakturen	10	29	13,3	15,2
2. bakterielle Infekte:				
a) schwere Pneumonien	3		4,2	
b) Tuberkulosen	5		21,5	
c) Lues	3		13,3	
d) Ruhr, Typhus	3		30	
e) andere bakterielle Infekte	2	16	10	15,8
3. Virusinfektionen:				
a) Hepatitis	5		10,2	
b) Virusgrippe	1	6	2	6,1
4. Röntgenbestrahlungen:	3	3	10,2	10,2
5. Antigenwirkungen:				
a) Nephritis	2		6	
b) Rheumatismus	5	7	12,2	9,1
insgesamt :	61			11,3

3.) Überlebenszeit und Krankheitsdauer

Zur Erfassung der Überlebenszeiten und der ferneren Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung standen die Krankheitsverläufe von insgesamt 205 Patienten zur Verfügung. 174 dieser Patienten waren verstorben, 8 Patienten lebend aus der Beobachtung ausgeschieden, ohne daß wir über ihr ferneres Schicksal etwas wissen ; 23 Patienten waren zum Zeitpunkt des Stichtages noch sicher am Leben.

Die " indirekte Sterbetafel " dieses Gesamtpatientengutes zeigt die Tab. X : Die erste Spalte gibt Auskunft über die Anzahl der Monate, die vom Zeitpunkt der Diagnosenstellung an verflossen sind. Die Spalte 2 enthält die Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch Lebenden, die Spalte 3 die der Verstorbenen und die Spalte 4 die der im jeweiligen Krankheitsmonat lebend ausgeschiedenen Patienten. Die Spalte 5 berichtet über den korrigierten Anfangsbestand der noch Lebenden. Die Spalte 6 besagt die Sterbewahrscheinlichkeit (q) für jeden Monat. Die Spalte 7 beinhaltet die Zahl der Patienten, die die einzelnen Monate noch erlebt haben, bezogen auf eine fiktive Ausgangszahl 1000.

Für die Gesamtzahl der Patienten ergibt sich demnach eine Überlebenszeit von 6,1 Monaten im Median (Tab. XI) . Diese Werte liegen etwas niedriger als die von OSGOOD (192 Pat.) und OBRECHT (65 Pat.), die 7,1 bzw. 6,7 Monate berechneten (33, 34). RIVERS (39) erhielt einen Median von 4 Monaten (60 Pat.) und FEINLEIB (11) von 3,5 Monaten (200 Pat.). Zu annähernd gleichen Werten kam die Gruppe um KORST (27), die bei 162 unbehandelten, bzw. unterschiedlich (außer Endoxan) behandelten Plasmocytompatienten eine mittlere mediane Überlebenszeit von 9,6 Monaten ab Diagnosenstellung feststellten. Diese Differenzen können zu einem erheblichen Teil auf dem Zufall kleiner Zahlen beruhen. Das arithmetische Mittel der Überlebenszeit der Pat.- Gesamtzahl liegt bei

16,4 Monaten und weicht damit vom Median erheblich ab. Dies erklärt sich dadurch, daß in der sehr heterogen zusammengesetzten Gruppe der Anfangsteil des Verlaufes durch eine hohe Sterblichkeit gekennzeichnet ist, der späteren hingegen wegen des schnellen Ausscheidens der nicht ausreichend behandelten Patienten durch eine weit geringere. Der Wert p ist also bei dieser Sammelgruppe durchaus nicht konstant.

Tab. XI : Überlebenszeiten der Patientengruppen :

Gruppe:	für Mon. p	ln p	in Mon. $\mathring{e}_x$	in Mon. Median
I :	$854 \cdot 10^{-3}$	-0,15809	6,3	4,4
II :	$920 \cdot 10^{-3}$	-0,08354	12,0	8,3
III :	$982 \cdot 10^{-3}$	-0,01776	56,3	39
IV :	--------	--------	16,4	6,1

Die Sterbetafel der 121 unbehandelten Patienten weist zweifelsohne die geringste Lebenserwartung (kürzeste Überlebenszeit) auf, wobei der Medianwert 4,4 und das arithmetische Mittel 6,3 Monate betragen (Tab. VII) .

Die Sterbetafel der Gruppe der unterschwellig behandelten Patienten ist in Tab. VIII dargestellt. Ihre fernere Lebenserwartung beträgt im Median 8,3 und im arithmetischen Mittel 12 Monate. Im Gegensatz hierzu fand KORST (27) bei 70 mit Urethan behandelten Plasmocytompatienten eine mediane Überlebenszeit von 13,5 Monaten ab Therapiebeginn.

Die längste fernere Lebenserwartung findet sich bei der Gruppe der ausreichend behandelten Patienten (Tab. IX) mit einem Median von 39 Monaten ab Therapiebeginn, bzw. 42 Monaten ab Diagnosenstellung und einem arithmetischen Mittel von 56, bzw. 59 Monaten.

KORST (27) fand für die 165 Endoxan-behandelten Patienten seiner Testgruppe eine mittlere Überlebenszeit von 24,5 Monaten ab Therapiebeginn und von 32 Monaten ab Diagnosenstellung. Hierbei war jedoch eine kürzere Therapiedauer von nur mindestens 60 Tagen zugrunde gelegt worden.
An Hand der Werte der Überlebenszeiten und der Anamnesendauer ist es uns möglich, Aussagen über die Krankheitsdauer zu machen, und zwar in der Weise, daß wir Überlebenszeit und Anamnesendauer gruppenweise addieren. Unser Gesamtpatientengut weist im arithmetischen Mittel eine Krankheitsdauer von 25,8 Monaten, im Median von 15,5 Monaten auf. Die wirkliche durchschnittliche Krankheitsdauer aller an einem Plasmocytom Erkrankten muß kürzer sein, weil die der Statistik nicht zugängigen Fälle, die an einem Plasmocytom gestorben sind, ohne daß dieses überhaupt diagnostiziert worden wäre, eine kürzere Krankheitsdauer gehabt haben dürften, so daß ihr Einbeziehung, wenn dies möglich wäre, den Durchschnitt herabdrücken würde. Die Literaturangaben über die Krankheitsdauer schwanken zwischen 13 Monaten (6) und 24 Monaten (19, 28). MAAS (30) gibt für 65 Fälle eine solche von 17 Monaten, OBRECHT (33) für 69 Fälle eine solche von 22,6 Monaten an.

Für die Gruppe der unbehandelten Patienten erhielten wir eine Krankheitsdauer von 15,1 Monaten im arithmetischen Mittel, von 13,2 Monaten im Median.
Die Gruppe der unterschwellig behandelten Patienten erbrachte ein arithmetisches Mittel von 23,3 Monaten und einen Median von 19,6 Monaten.

Bei den chemotherapeutisch ausreichend behandelten Patienten betrug die Krankheitsdauer im arithmetischen Mittel 68, im Median 50 Monate.

Die Tab. XII gibt eine Einzelaufstellung der 31 Pati -

enten, die länger als 3 Monate einer kombinierten Chemotherapie unterzogen wurden. Die tatsächliche bisherige Therapiedauer betrug 12 - 303 , durchschnittlich 78 Wochen (= 18 Monate). Die Gesamtdosis an Endoxan schwankte zwischen 9 und 162 g und lag durchschnittlich bei 56 g, die des Urbasons^{R} zwischen 0,3 und 11 g und lag durchschnittlich bei 3,6 g. Die mittlere Tagesdosis errechneten wir aus der Höhe der Gesamtdosis dividiert durch die Anzahl der Therapietage. Sie betrug im Durchschnitt 120 mg Endoxan und 12 mg Urbason.

16 von 31 ausreichend behandelten Patienten waren zum Stichtag verstorben, 13 lebten noch und 2 entzogen sich vor dem Stichtag der weiteren Beobachtung. Die mittlere Überlebenszeit der Verstorbenen ab Therapiebeginn betrug im arithmetischen Mittel 24 Monate, ab Diagnosenstellung 27 Monate. Nähme man an, daß die zum Zeitpunkt des Stichtages noch lebenden Patienten am darauffolgenden Tage sämtlich verstorben wären, ergäbe sich für sie im arithmetischen Mittel eine Überlebenszeit von 31 Monaten ab Therapiebeginn, bzw. von 34 Monaten ab Diagnosenstellung. Für beide Gruppen, nämlich Lebende und Verstorbene der ausreichend behandelten Patienten wären es 29 Monate ab Therapiebeginn und 32 Monate ab Diagnosenstellung. Die Krankheitsdauer betrug 35,2 Monate für die verstorbenen und 42,2 Monate für die zum Stichtag noch lebenden Patienten. Die unserer tatsächlichen Beobachtung zugängige Überlebenszeit liegt somit für die ausreichend behandelten Patienten um 25,6 Monate höher als bei den unbehandelten und um 18,7 Monate höher als bei den unterschwellig behandelten Patienten. Ausreichend mit Endoxan behandelte Patienten würden demnach im Durchschnitt mindestens 22 Monate länger leben als unbehandelte oder andersartig behandelte Patienten ; die Krankheitsdauer wäre um 23,5 Monate länger als bei den unbehandelten und um 14 Monate länger als bei den andersartig behandelten Patienten (11, 27, 30, 33, 34, 39) .

Die im vorstehenden genannte durchschnittliche Überlebenszeit der ausreichend behandelten Patienten von 29 Monaten ab Therapiebeginn, bzw. 32 Monaten ab Diagnosenstellung war unter der Annahme berechnet, daß die am Stichtag noch lebenden Patienten alle am folgenden Tage verstorben wären. Da diese Annahme aber gewiß nicht zutrifft, muß die tatsächliche durchschnittliche Überlebenszeit länger sein. Sie läßt sich nur dadurch ermitteln, daß man nach der in der Bevölkerungsstatistik längst eingebürgerten Berechnungsweise in einer indirekten Sterbetafel jeden Patienten so lange berücksichtigt, wie er beobachtet werden konnte. Hierdurch erklärt sich die Differenz zwischen den oben genannten Zahlen und den mittels der Sterbetafel berechneten von 56,3 bzw. 59,3 Monaten.

Aus den Sterbetafeln konnten wir weiterhin die Quartile errechnen (Tab. XIII) , d.h. die Zeitdauer in Monaten, nach denen noch 75, 50 und 25% der Patienten lebten. Wir verwandten hierzu die Beziehung $l_x = p^x$, wobei wir für l_x $0{,}75.l_o$, bzw. $0{,}50.l_o$, bzw. $0{,}25.l_o$ einsetzten. Der Zeitpunkt, zu dem noch gerade 50% der Patienten am Leben sind, ist der Median.
Unter den behandelten wie unbehandelten Plasmocytompatienten finden sich regelmäßig wenige,die eine auffallend lange Überlebenszeit (bis zu 11 Jahren) aufweisen (21) . Derartige Krankheitsverläufe beeinflussen die durchschnittliche Überlebenszeit wesentlich und können bei geringer Gesamtfallzahl zu einer nicht unerheblichen Fehlerquelle werden. In unserem Patientengut betrug die längste Krankheitsdauer 10 Jahre.

Aus den Sterbetafeln ergaben sich fernerhin Angaben zur Absterbeordnung der Plasmocytomkranken. In der Literatur ist die 5-Jahres-Überlebenszeit mit 0 - 21% (20, 43, 44) angegeben. Von unseren Patienten lebten nach 5 Jahren 10 (= 5%). Diese Zahl wird sich vermutlich noch durch solche Fälle erhöhen, die nach kürzerer Krankheitsdauer wegen Ablaufs der Beobachtung nicht mehr weiter verfolgt werden konnten.

Tab. XIII : Bestimmung der Quartile in Monaten ab Diagnosenstellung

	Fallzahl	75%	50%	25%
Unbehandelte	121	1,8	4,5	8,8
unterschwellig Behandelte	53	3,8	9,2	18,2
ausreichend Behandelte	31	19,4	42,0	93,7
gesamte Fallzahl	205	1,8	6,1	16,4

Für die Darstellung in Abb. 3 benutzten wir in der Gruppe der Unbehandelten und der Gesamtfälle die Werte der Spalte l_x ausgeglichen , bei den behandelten Patientengruppen die auf den nach 2 Monaten gefundenen Ausgangswert bezogenen Werte.

Auf Grund der Sterbetafeln lebten in der Gruppe der ausreichend behandelten Patienten nach 2 Jahren noch 50% , nach 4 Jahren noch 33% und nach 5 Jahren noch 26% der Patienten, während von den unterschwellig behandelten Patienten nach 2 Jahren nur noch 10% und von den unbehandelten Patienten bereits nach 1 Jahr nur noch 15% leben. Für die Gesamtzahl aller Patienten liegt der Prozentsatz der Überlebenden nach 1 Jahr bei 32 , nach 2 Jahren bei 17 , nach 3 Jahren bei 10 und nach 4 Jahren bei 6.

Die Zusammenstellung der verschiedenen Krankheitsphasen (Abb. 4) erlaubt einen Überblick über den zeitlichen Ablauf des Gesamtkrankheitsgeschehens, wie es sich einerseits aus den mehr oder minder vollständigen Angaben zur prähämoblastischen Phase und andererseits aus unseren statistischen Überlegungen zur hämoblastischen Phase ergibt.
Sie macht deutlich, daß es mit Hilfe einer über Monate hin durchgeführten Dauertherapie mit Cytostatica möglich ist, die Lebenserwartung Plasmocytomkranker wesentlich zu verlängern.

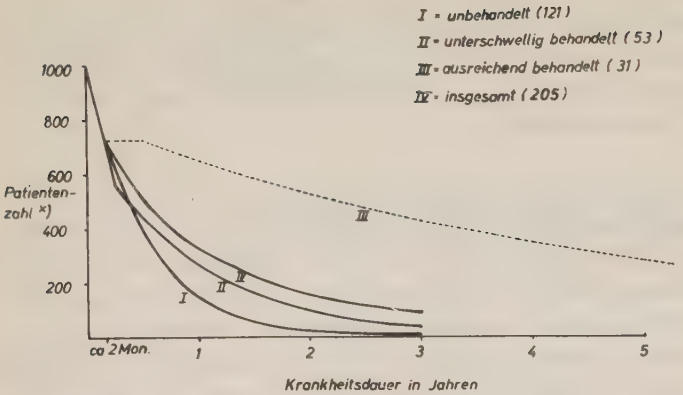
I = unbehandelt (121)
II = unterschwellig behandelt (53)
III = ausreichend behandelt (31)
IV = insgesamt (205)
1000
800
600
400
200
Patienten-zahl x)
ca 2 Mon.
1
2
3
4
5
Krankheitsdauer in Jahren
x) bezogen auf eine fiktive Ausgangszahl von 1000

Abb. 3

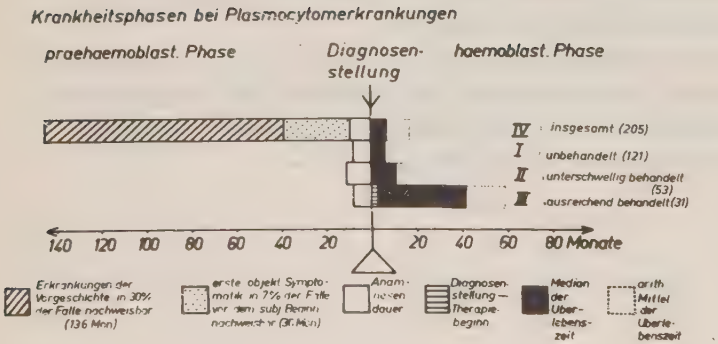
Krankheitsphasen bei Plasmocytomerkrankungen
praehaemoblast. Phase
Diagnosen-stellung
haemoblast. Phase
IV : insgesamt (205)
I : unbehandelt (121)
II : unterschwellig behandelt (53)
III : ausreichend behandelt (31)
140 120 100 80 60 40 20 20 40 60 80 Monate
Erkrankungen der Vorgeschichte in 30% der Fälle nachweisbar (136 Mnn)
erste objekt. Symptomatik in 75% der Fälle vor dem subj. Beginn nachweisbar (37 Mnn)
Anamnesendauer
Diagnosenstellung — Therapiebeginn
Median der Überlebenszeit
arith. Mittel der Überlebenszeit

Abb. 4

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund der Krankheitsverläufe von 205 Plasmocytomkranken wurden Aussagen zur Altersverteilung, zur Geschlechtsverteilung und zur prähämoblasti - schen Phase gegeben. Um neben den 174 verstorbenen Patienten auch die 31 zum Stichtag noch lebenden, bzw. lebend aus der Beobachtung ausgeschiedenen Verläufe für die statistische Berechnung der Überlebenszeit mitverwerten zu können, wurden in Anlehnung an die Bevölkerungsstatistik " indirekte Sterbetafeln " aufgestellt, und zwar sowohl für die Gesamtzahl aller Krankheitsfälle als auch getrennt für eine Gruppe unbehandelter, cytostatisch unterschwellig behandelter und cytostatisch ausreichend behandelter Patienten. Als " ausreichend behandelt " wurde die Chemotherapie auf Grund der bisherigen Erfahrung dann angesehen, wenn ein Patient mindestens 3 Monate lang eine Minimaldosis von insgesamt 9 g des Cyclophosphamids Endoxan erhal - ten hatte.

Die Gesamtkrankheitsdauer aller Patienten betrug im arithmetischen Mittel 25,8 Monate und im Median 15,5 Monate. Sie lag bei den unbehandelten Patienten bei 15,1 bzw. 13,2 Monaten, bei den cytostatisch ausreichend behandelten hingegen bei 68 bzw. 50 Monaten. Hierbei war jedoch ein unvermeidbarer Auslesefaktor insofern zu berücksichtigen, als die Gruppe der ausreichend Behandelten nur Patienten enthielt, die minde - stens 5 Monate seit der Diagnosenstellung erlebten. -

Tab. VII : Unbehandelte Patienten

Monate	Lebende	Gestorbene	lebend Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 \cdot q_x$	l_x	l_x ausgegl.
0	121	31	5	118,5	262	1000	1000
1	85	19	1	84,5	225	738	
2	65	9	1	64,5	140	572	726
3	55	8	1	54,5	147	492	622
4	46	8	1	45,5	176	420	
5	37	5	.	37	135	333	
6	32	5	.	32	156	288	387
7	27	1	.	27	37	243	
8	26	2	1	25,5	78	234	
9	23	2	.	23	87	216	241
10	21	3	.	21	143	197	
11	18	2	.	18	111	169	
12	16	2	.	16	125	150	150
13	14	.	.	14	0	131	
14	14	2	.	14	143	131	
15	12	1	.	12	83	113	93
16	11	3	.	11	273	103	
17	8	.	.	8	0	75	
18	8	1	.	8	125	75	58
19	7	1	.	7	143	66	
20	6	1	.	6	167	56	
21	5	.	.	5	0	47	36
22	5	.	1	4,5	0	47	
23	4	1	.	4	250	47	
24	3	.	.	3	0	35	22
25	3	.	.	3	0	35	

Tab. VII : Unbehandelte Patienten

Monate	Lebende	Gestorbene	lebend Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 \cdot q_x$	l_x	l_x ausgegl.
26	3	1	.	3	333	35	
27	2	.	.	2	0	23	14
28	2	1	.	2	500	23	
29	1	.	.	1	0	12	
30	1	.	.	1	0	12	9
.							
.							
33	1	.	.		0	12	5
.							
.							
36	1	.	.		0	12	3
.							
.							
39	1	.	.		0	12	2
.							
.							
42	1	.	.		0	12	1
.							
.							
.							
47	1	.	1	0,5	0	12	
48	0	.	.	0	.	12	

Tab. VIII : Unterschwellig behandelte Patienten

Monate seit Beobachtung	Lebende	Gestorbene	lebend Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 \cdot q_x$	l_x	l_x ausgegl.	
0	53	4	.	53	75	1000	1000	726
1	49	1	.	49	20	925		
2	48	1	.	48	21	906		
3	47	3	.	47	64	887	778	565
4	44	1	1	43,5	23	831		
5	42	8	.	42	190	812		
6	34	.	.	34	0	657	606	440
7	34	2	.	34	59	657		
8	32	6	.	32	188	619		
9	26	3	.	26	115	502	472	343
10	23	2	.	23	87	445		
11	21	2	.	21	95	406		
12	19	1	.	19	53	367	367	266
13	18	2	.	18	111	348		
14	16	2	.	16	125	309		
15	14	.	.	14	0	271	286	208
16	14	3	.	14	214	271		
17	11	.	.	11	0	213		
18	11	1	.	11	91	213	222	161
19	10	.	.	10	0	193		
20	10	1	1	9,5	1 05	193		
21	8	.	.	8	0	173	173	126
22	8	1	.	8	125	173		
23	7	.	.	7	0	151		
24	7	2	.	7	286	151	135	98

Tab. VIII : Unterschwellig behandelte Patienten

Monate seit Beobachtung	Lebende	Gestorbene	lebend Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 \cdot q_x$	l_x	l_x ausgegl.	
25	5	1	.	5	200	108		
26	4	1	.	4	250	86		
27	3	.	.	3	0	65	105	76
28	3	.	1	2,5	0	65		
29	2	.	1	1,5	0	65		
30	1	.	.	1	0	65		
31	1	.	.	1	0	65		
32	1	.	.	1	0	65		
33	1	1	.	1	1000	65	64	46
34	0	.	.	0	.	0		
35	0	.	.	0				
36	0	.	.	0			49	36

Tab. IX : Ausreichend behandelte Patienten

Monate	Lebende	Gestorbene	lebend Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 \cdot q_x$	l_x	l_x ausgegl.	
0						(1000)	(1000)	(726)
1						(1000)		
2						(1000)		
3	31	1	.	31	32	1000	1000	726
4	30	1	.	30	33	968		
5	29	1	.	29	34	936		
6	28	1	.	28	36	904	948	688
7	27	1	.	27	37	872		
8	26	.	.	26	0	839		
9	26	.	.	26	0	839	899	653
10	26	.	.	26	0	839		
11	26	1	.	26	38	839		
12	25	.	.	25	0	808	852	619
13	25	.	1	24,5	0	808		
14	24	.	1	23,5	0	808		
15	23	1	.	23	43	808	808	587
16	22	.	.	22	0	773		
17	22	1	.	22	45	773		
18	21	1	1	20,5	49	738	766	556
19	19	.	2	18	0	702		
20	17	.	.	17	0	702		
21	17	1	.	17	59	702	726	527
22	16	.	2	15	0	660		
23	14	.	.	14	0	660		
24	14	.	.	14	0	660	689	500

Tab. IX : Ausreichend behandelte Patienten

Monate	Lebende	Gestorbene	lebend Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 \cdot q_x$	l_x	l_x ausgegl.	
25	14	.	1	13,5	0	660		
26	13	.	.	13	0	660		
27	13	1	.	13	77	660	653	474
28	12	.	.	12	0	610		
29	12	.	1	11,5	0	610		
30	11	.	.	11	0	610	619	449
31	11	.	.	11	0	610		
32	11	1	1	10,5	95	610		
33	9	.	.	9	0	552	587	426
34	9	.	.	9	0	552		
35	9	.	.	9	0	552		
36	9	.	.	9	0	552	556	404
37	9	.	1	8,5	0	552		
38	8	.	1	7,5	0	552		
39	7	1	.	7	0	552	528	383
40	6	.	.	6				
41	6	2	.	6				
42	4	.	.	4			500	363
43				4				
44	4	.	1	3,5				
45	3	.	.	3			474	344
46	3	.	.	3				
47	3	.	.	3				
48	3	.	.	3			449	326
49	3	.	.	3				
50	3	.	.	3				

Tab. IX : Ausreichend behandelte Patienten

Monate	Lebende	Gestorbene	lebend Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 \cdot q_x$	l_x	l_x ausgegl.
51	3	.	.	3		426	309
52				3			
53				3			
54	3	.	1	2,5		404	293
55	2	.	.	2			
56	2	1	.	2			
57	1	.	.	1		383	278
58							
59							
60						363	264
.							
.							
.							
77	1	.	1	0,5			

Tab. X : Gesamte Fallzahl

Monate	Lebende	Gestorbene	Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 . q_x$	l_x	l_x ausgegl. (Altenburger)
0	205	35	5	202,5	173	1000	1000
1	165	20	1	164,5	122	827	827
2	144	10	1	143,5	70	726	726
3	133	11	1	132,5	83	675	671
4	121	9	2	120	75	619	623
5	110	14	.	110	127	573	567
6	96	6	.	96	62	500	506
7	90	4	.	90	44	469	469
8	86	9	1	85,5	105	449	444
9	76	6	.	76	79	401	405
10	70	5	.	70	71	370	369
11	65	4	.	65	62	343	343
12	61	3	.	61	49	322	322
13	58	3	.	58	52	306	306
14	55	4	.	55	73	290	288
15	51	1	1	50,5	20	269	273
16	49	6.	1	48,5	124	264	258
17	42	1	.	42	24	231	236
18	41	2	.	41	49	226	223
19	39	2	.	39	51	215	216
20	37	3	2	36	83	204	202
21	32	.	2	31	.	187	192
22	30	1	1	29,5	34	187	185
23	28	2	.	28	71	180	180
24	26	2	2	25	80	168	168
25	22	1	.	22	45	154	155

Tab. X : Gesamte Fallzahl

Monate	Lebende	Gestorbene	lebend Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 \cdot q_x$	l_x	l_x ausgegl. (Altenburger)
26	21	2	.	21	95	147	145
27	19	.	1	18,5	0	133	136
28	18	1	1	17,5	57	133	131
29	16	1	1	15,5	65	126	126
30	14	.	.	14	0	117	118
31	14	.	1	13,5	0	117	117
32	13	.	.	13	0	117	117
33	13	1	.	13	77	117	116
34	12	1	1	11,5	87	108	108
35	10	.	.	10	0	99	100
36	10	.	.	10	0	99	98
37	10	.	.	10	0	99	
38	10	.	.	10	0	99	
39	10	.	1	9,5	0	99	
40	9	.	1	8,5	0	99	
41	8	1	.	8	125	99	
42	7	.	.	7	0	87	
43	7	2	.	7	286	87	
44	5	.	.	5	0	62	
45	5	.	.	5	0	62	
46	5	.	1	4,5	0	62	
47	4	.	1	3,5	0	62	
48	3	.	.	3	0	62	
49	3	.	.	3	0	62	
50	3	.	.	3	0	62	

Tab. X : Gesamte Fallzahl

Monate	Lebende	Gestorbene	lebend Ausgeschiedene	korrig. Anfangsbestand	$10^3 \cdot q_x$	l_x	l_x ausgegl. (Altenburger)
51							
52							
53							
54	3	.	1				
55	2	.	.				
56	2	1	.				
57	1	.	.				
.							
.							
.							
77	1	.	1				

Tab. XII : Einzelaufstellung von 31 chemotherapeutisch ausreichend behandelten Patienten.

laufende Nr.	Krankenblatt Nr.	Alter	Geschl.	verstorben	ÜZ ab Therapiebeginn in Monaten	tatsächl. Therapiedauer in Wochen	Gesamtdosis g End.	Gesamtdosis g Urb.	mittlere Tagesdosis mg End.	mittlere Tagesdosis mg Urb.
1)	WE Amb.	61	♀	+	21	52	29	2,8	80	8
2)	WE Amb.	60	♀		25	100	61	6,0	100	12
3)	4089/62	56	♀		22	14	20	3,7	190	36
4)	1537/59	58	♂	+	56	226	163	2,7	160	3
5)	WE Amb.	63	♀		77	303	145	-	85	-
6)	WE Amb.	59	♂		19	32	27	-	135	-
7)	10400/63	60	♂		19	80	73	1,4	140	7
8)	WE Amb.	61	♂	+	4	17	23	-	190	-
9)	1274	54	♂	+	7	20	27	1,1	167	7
10)	4048/61	63	♀		34	44	40	6,8	150	22
11)	We Amb.	61	♂	+	17	56	38	1,9	96	14
12)	11908/63	56	♂		37	150	78	5,6	74	9
13)	8132/63	25	♂		38	63	73	1,6	165	11
14)	444/61	62	♂	+	39	20	20	1,0	117	14
15)	6496/62	65	♀		18	51	27	-	85	-
16)	13/4965/63	62	♂		14	14	12	-	100	-
17)	9061/61	61	♂	+	28	18	21	0,3	160	4
18)	3154/59	49	♂	+	3	14	9	0,4	97	18
19)	WE Amb.	58	♂		31	124	100	10,5	138	11
20)	10968/63	60	♂	+	32	72	52	2,6	104	5
21)	6974/63	52	♂		22	73	99	-	162	-
22)	1041/62	71	♂		54	143	133	11,0	133	7
23)	3170/61	60	♂	+	11	12	13	1,0	145	12

Tab. XII : Einzelaufstellung von 31 chemotherapeutisch ausreichend behandelten Patienten.

laufende Nr.	Krankenblatt Nr.	Alter	Geschl.	verstorben	ÜZ ab Therapiebeginn in Monaten	tatsächl. Therapiedauer in Wochen	Gesamtdosis g End.	Gesamtdosis g Urb.	mittlere Tagesdosis mg End.	mittlere Tagesdosis mg Urb.
24)	6195/62	74	♀	+	42	166	116	5,6	99	5
25)	4288/61	69	♂		44	180	123	5,3	98	10
26)	WE Amb.	63	♀	+	21	19	13	3,3	93	23
27)	899/62	53	♂	+	42	160	131	8,5	115	7
28)	WE Amb.	68	♂	+	5	16	12	2,2	114	21
29)	WE Amb.	78	♂	+	18	25	14	1,0	54	6
30)	1770/63	54	♂	+	17	20	18	0,7	109	4
31)	2094/63	56	♀		13	40	18	4,2	80	19

LITERATUR

1. Algenstaedt, D., H. Gerhartz und P. Körtge : The chemotherapy of myelomas and malignant reticuloses. 9.Kongr.europ.Ges.Hämat.-Lissabon 1963 Haemat.lat. 6, 251 (1963)

2. Anders, C.J. and N. H. Kemp : Cyclophosphamide in treatment of dissiminated malignant disease. Brit. Med. J. 2, 1516 (1961)

3. Bayrd, E.D. and F. J. Heck : Multiple myeloma ; a review of eighty-three proved cases. J.amer.med.Ass.133, 147(1947)

4. Beliakova, M.M. : Treatment of Rustitskii - Kahlers's Disease (multiple myeloma) with Sarkolysin. - Riazan J.P.Pavlov Med.Inst.Moscow, Pp. 307 (1963)

5. Bergsagel, D.E. et al. : Evaluation of multiple myeloma IV. L-Phenylalaline mustard (NSC - 8806) Ann.intern.med. 56, 87 (1962)

6. Brownell, E. G. : Multiple myeloma, a review of 61 proved cases. Arch.intern.med. 95, 699 (1955)

7. Cajozzo, A. : Clinical results of treatment of plasmocytoma with Urethan and Corticosteroids. Congr.Soc.Ital.med.(Napoli) 61, 17 (1960)

8. Costa, G. : An assessment of L-Phenylalaline mustard in human multiple myeloma. - Proc.Amer.Ass.Cancer Res. 4, (1), 12 (1963)

9. Eridani, S., P. M. Carrara, S. Testero : Melphalan treatment in multiple myeloma. - 9. Kongr. europ.Ges.Hämat.-Lissabon 1963

10. Fuchs, H. , M. Kessel und H. Gerhartz : Zur Chemotherapie eines experimentellen Plasmazelltumors. Abstr. 10.Kongr.intern.Ges. Hämat.-Stockholm 1964

11. Feinleib, M. and B. Mahon : Duration of survival in multiple myeloma. J.nat.Cancer Inst.24,1259 (1960)

12. Gerhartz, H. : A praehaemoblastosisok Klinikai tünettana. A magyar onkologica 1962

13. Gerhartz, H. : Corticosteroide in der Nachbehandlung maligner Tumoren. Mitt.d.Ges.Krebsbekämpf.Nordrhein-Westf.2, 891 (1963)

14. Gerhartz, H. : Clinical results with Cyclophosphamide and Trisethyleneiminoquinone. - Lugano 1964 In P.A.Plattner:Chemotherapy of Cancer. Proc.intern.Symp.Lugano 1964 (Elsevier-Amsterdam,1964)S.62

15. Gerhartz, H., D. Algenstaedt und I. Kessel : Grundlagen der Chemotherapie mit Endoxan. Internist 1, 278 (1960)

16. Gerhartz, H. : Probleme der kombinierten Anwendung von Corticosteroiden und Cytostatica. 9.Symp.dtsch.Ges.Endocrin.- Mainz 1962. S.136 (Springer-Heidelberg 1963)

17. Gerhartz, H. : Frühphasen menschlicher Leukämien. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 66 , 922 (1960)

18a Gerhartz,H., H.Frhr.v.Kress und E.Paetorius : Über die Prognose der Hämoblastosen. Internist 3, 131 (1962)

18b Gerhartz, H. und E. Praetorius : Life expectancy and efficiency in hemoblastoses under chemotherapy. Haemat.lat. 6, 233 (1963)

19. Geschickter,C.F. a.M.M.Copeland : Multiple Myeloma Arch.Surg. 16, 807 (1928)

20. Innes, J. and J. Newall : Myelomatosis. Lancet 1961 I, 239

21. Kenney, J.J. a. W.C.Moloney : Multiple myeloma, diagnosis and management in a serie of 57 cases. Ann.intern.Med. 46,1079 (1957)

22. Körtge, P. : Zur Therapie von malignen Retikulosen mit Phosphamidestern und Corticosteroiden. Folia haemat. 6, 289 (1961)

23. Kress, H., Frhr. v.: Therapeutische Fortschritte beim chronisch unheilbar Kranken. 5. Tag. Dtsch.-engl. Ärztevers.- Berlin 1964

24. Korst, D.R. et al. : Treatment of multiple myeloma. J.Lab.Clin.med. 62, 990 (1963)

25. Korst, D.R., E.P. Frenkel and J.C. Nixon : Multiple myeloma. Studies of mouse plasma cell tumor and human myeloma responsiveness to cyclophosphamide (Cytoxan). Ann.intern.Med. 60, 217 (1964)

26. Korst, D.R. et al. : Preliminary evaluation of effect of cyclophosphamide on the course of human neoplasma. Cancer Chemother. Rep. 7, 1 (1960)

27. Korst, D.R. , W.M. Fowler and J. Will : Multiple myeloma. II. Analysis of cyclophosphamide therapy in 165 patients. J.amer.med.Ass.189, 758 (1964)

28. Lawrence, J.M. and L.R. Wassermann : Multiple myeloma, a study of 24 patients treated with radioactive isotopes (P^{32} and Sr^{89}). Ann.intern.med.33, 41 (1950)

29. Lopes Cardozo, E.: Experiences with the cytostatic agent Cyclophosphamide (Endoxan, Cytoxan). Folia med.Nederl. 5, 231 (1962)

30. Maas, R.E. : A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. Cancer Chemother.Rep. 16, 257 (1962)

31. Martin, N.H. : The incidence of myelomatosis. Lancet 1, 237 (1961)

32. Merrel, M. and L.E. Schulman : Determination of prognosis in chronic disease. J.Chronic Dis.1,12(1955)

33. Obrecht, P. : Die Krankheitsdauer und Überlebenszeit beim Multiplen Myelom. Mitt. d.Ges.Krebsbekämpf.Nordrhein-Westf. 2, 850 (1963)

34. Osgood, E.E. : The survival time of patients with plasmocytic myeloma. Cancer Chemother.Rep. 9, 1 (1960)

35. Ossermann, E.F. : Therapy of plasmacell myeloma with Melphalan. - Proc.amer. Ass.Cancer Res. 4, 50 (1963)

36. Petrides, P. und C. Moncke : Ein Beitrag zur Therapie des Plasmocytoms. - Verh.dtsch. Ges.inn.Med. 65, 211 (1959)

37. Petrides, P. und C. Moncke : Chemotherapy of multiple myeloma. - Proc.VIIth Congr.Europ. Soc. Haemat. - London 1959 (Karger-Basel) 2, 556 (1960)

38a Praetorius,E. : Überlebenszeit und Leistungsfähigkeit bei chemotherapeutisch behandelten Hämoblastosen. - Dtsch. Arch. Klin. Med. 209, 192 (1962)

38b Praetorius,E. und H. Gerhartz : Der Einfluß der Chemotherapie auf die Prognose der Hämoblastosen. Strahlenther. Sdb. 57, 106(1964)

39. Rivers,S.L. , R.M. Whittington and M. E. Patno : Comparison of effect of Cyclophosphamide and placebo in treatment of multiple myeloma. Cancer Chemoth. Rep. 29, 115 (1963)

40. Schumacher,K. , J. Lange und K. W. Fritz : Zur Therapie des Plasmocytoms mit dem zytostatischen N-Lost-Phosphamidester Endoxan. - Münch. Med. Wschr. 104, 2110 (1962)

41. Stobbe, H. und S. P. Wildner : Eine Morbiditätsstatistik des Plasmocytoms. Dtsch. Gesundheitswes. 18, 1316 (1963)

42. Study Committee of MCCG : Multiple Myeloma. General Aspects of Diagnosis, lourse and survival . J. amer. med. Ass. 188, 741(1964)

43. U. S. Department of Health : Endresults and mortality trends in cancer. Nat. Cancer Inst. Monogr. 6, (1961)

44. Videback,A. and H. Johansen : Prognosis in 80 cases of multiple myeloma. Dan. med. Bull. 3 , 174 (1956)

45. Waldenström, J. : Disturbances of Gamma Globulin Synthesis, abstract. Ann.Intern.Med.56,695 (1962)

46. Wall, R.L. and F.G. Courad : Cyclophosphamide therapy. Arch.Intern.Med.(Chicago) 108, 178 (1961)

47. Zötl, E. : Ergebnisse der Plasmocytombehandlung mit Endoxan. Münch-Med.Wschr. 104,(49), 2414 (1962)

Für die Überlassung von Krankheitsgeschichten sind wir zu besonderem Dank verpflichtet :

Frau Dr. M. Albrecht (Robert-Koch-Krankenhaus)

Prof. Dr. W. Germer (Wenckebach-Krankenhaus)

Prof. Dr. H. Grunze (II.Med. Klinik der Freien Universität Berlin)

Prof. Dr. K. Holldack (Städt.Krankenhaus Neukölln)

Prof. Dr. R. Pannhorst (Rudolf-Virchow-Krankenhaus)

Prof. Dr.F.A.Pezold (Behring-Krankenhaus)

Prof. Dr.K.-H. Pfeffer (Augusta-Viktoria-Krankenhaus).

Herrn Prof. Dr. med. H. Gerhartz danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Anleitungen , mit denen mir bei der Ausarbeitung des Themas ge - holfen wurde.

Zu besonderem Dank verpflichtet fühle ich mich Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. K. Freudenberg † für die ausführliche Hilfe beim statistischen Teil der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 4. März 1940 wurde ich, Cosima Elisabeth Ramsbott, als Tochter des Lehrers Camille Ramsbott und seiner Ehefrau Lily in Blankenfelde/Kreis Teltow geboren.

Nach Besuch der Volksschule in den Jahren 1946 bis 1954 trat ich ab August 1954 in den neusprachlichen Zweig des Askanischen Gymnasiums in Berlin - Tempelhof ein, wo ich 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1959 begann ich an der Freien Universität Berlin das Medizinstudium.
Im Frühjahr 1960 bestand ich das Vorphysikum, im Oktober 1961 das Physikum mit der Note " gut " .
Die klinischen Semester über studierte ich an der Freien Universität Berlin , außer einem Semester an der Albrecht - Ludwig - Universität in Freiburg.

Im November 1965 habe ich das Staatsexamen mit der Note " gut " abgelegt. -